

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Prostatsükliini analoogi parenteraalne manustamine püsiinfusioonina pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks
Taotluse number	1096

Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Kopsuarstide Selts taotleb uue teenuse „Prostatsükliini analoogi parenteraalne manustamine püsiinfusioonina pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Nimetatud teenus sisaldaks toimeaine epoprostenool kasutamist WHO III ja IV funktsionaalses klassis olevate pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientide raviks. Arvestades, et WHO III staadiumis on haigetele soodusravimite loetelu kaudu sama tõendus põhiseadusega kättesaadavad alternatiivid, kitsendas taotleja sihtgruppi IV WHO funktsionaalses klassis olevate patsientide raviks. Samas, kui ravi toimel patsiendi üldseisund paraneb, kuid ta on endiselt WHO kõrgemas klassis, ei saa ravi epoprostenooliga koheselt lõpetada.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (vastavalt RHK-10 klassifikatsioonile diagnoos koodiga I27.0; edaspidi: PAH) on harvaesinev haigus, mida iseloomustab vererõhu kõrgenemine kopsuarterites, mis on tingitud vaskulaarsest vohamisest ja kopsu arterioolide ümbermodelleerimisest ning mille tagajärjel areneb südame parema poole düsfunktsioon. Haigus on krooniline ja progresseeruv ning viib ravimata jättes surmani¹. Vastavalt harvaesinevate haiguste portaali andmetele on selle levimuseks 1-9:100 000.

Haiguse patogeneesis eristatakse 5 diagnostilist klassi (idiopaatiline, pärilik, ravimite ja toksiinidega seotud, haigustega seotud ning vastsündinute persisteriv pulmonaal-hüpertensioon) ning 4 funktsionaalset klassi (NYHA/WHO klassifikatsioon astmed I-IV). Epoprostenool on ametlikult näidustatud WHO III-IV kuuluvate PAH patsientide raviks:

- III PAH diagnoosiga isikud, kel haigust tingituna on füüsilise aktiivsus märkimisväärselt piiratud. Rahulolekus on patsientide enesetunne hea, kuid tavapärasest tagasihoidlikum füüsiline tegevus põhjustab ülemäärast hingeldust või väsimust, valusid rindkeres või minestust;
- IV PAH diagnoosiga isikud, kes haiguse tõttu ei ole võimelised ilma sümptomite tekkimiseta ühekski füüsilist koormust nõudvaks tegevuseks. Patsientidel esinevad südame parema poole puudulikkuse sümptomid. Hingeldus ja/või väsimus võivad ilmned ka rahuolekus ning ebamugavus suureneb mistahes füüsilist koormust nõudva tegevuse korral².

¹ Benza RL et al (2012). An Evaluation of Long-term Survival From Time of Diagnosis in Pulmonary Arterial Hypertension From the REVEAL Registry. Chest. 2012;142(2):448-456.

² Järvekülg S et al (2011). Pulmonaalhüpertensiooniga haigete diagnoosimine ja jälgimine Eestis Euroopa 2009. aasta ravijuhendi kontekstis. Eesti Arst 90(5):246–253.

Euroopa Kardioloogide Seltsi (ESC) 2009. a ravijuhise³ kohaselt on PAH patsientide farmakoteraapias kõrgeima tõendus põhiseusega ravimid NYHA/WHO III klassi korral ambrisentaan, bosentaan, sitaksentaan, sildenafil, epoprostenool (i.v.) ja iloprost (inhal.) ning NYHA/WHO IV klassi korral on kõrgeima tõendus põhiseusega epoprostenooli kasutamine. Juhises selgitatakse, et kuigi andmeid efektiivsuse ja ohutuse kohta pole piisavalt, on laialt kasutuses ka erinevate ravimiklasside ja ravimite omavaheline kombineerimine.

Eestis on patsientidele soodusravimite loetelu kaudu 100% kättesaadavad ambrisentaan, bosentaan, sildenafil ja iloprost. Farmakoteraapia võimaluste ammendumise korral tuleb kaaluda kopsutransplantatsiooni. Sellele võib eelneada palliativse meetodina kodade balloonseptostoomia (BAS).

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus

Ravimi müügiloahoidja andmetel on ravimi hulгимүүги ostuhind: Flolan (epoprostenool) infusiooni lahuse pulber 500mcg N1 + lahusti 50ml N1: 175,76 eurot, see tähendab, et lõplikuks hinnaks on haiglaapteegile koos käibemaksuga 198,5 eurot. Ravimit annustatakse taotleja väitel 2-16ng/kg/min, nimetatud annus jääb sellesse vahemikku esimesel ravialastal, edasisel kasutamisel tõuseb lineaarselt ning on 3 aastaks 47,4 ng/kg/min.

Taotluse alusel soovitakse teenus tervishoiuteenuste loetellu lisada ravimi manustamise teenusena, millele lisandub ravimiteenus (R-kood) maksumus. Kuna tegemist on püsiinfusiooniga, on taotluse esitaja ettepanek teenuse ühikuks määrata üks ravimi manustamise päev. Kuna tsükkel, mille jooksul on aset leidnud kõik ravisündmused ja –tegevused, on taotluse esitaja väitel 6 kuud, leitakse teenuse maksumus jagades teenuse kogukulu 180 päevaga. Teenuse kogukulusse kuulub:

1. Ravi planeerimine (raviotsuse konsiiliumi korraldamine);
2. Kateetri paigaldamine lokaalanesteesias;
3. Ravi tiitrimine intensiivravivõimalusega haigla tingimustes;
4. Ühekordsete tarvikute kulu:
 - Tsentraalveenikateeter (2508L);
 - Pumbad (CADD-Legacy™ PLUS from Smith Laboratory (US), 2 tk), ühendusvoolikud;
 - Kassetid, mida vahetatakse iga 12 tunni tagant – 180x2 korda ööpäevas = 360 tk;
 - Igal vahetuskorral pumpade täitmiseks: üks 50 ml süstal, kaks steriilset nõela, steriilne lapp, antiseptiline lahus – 180x2 korda ööpäevas = 360 tk.

Teenuse maksumuse leidmiseks on vajalik taotluse esitajaga täpsustada teenuse osutamisel kasutatavad ressursid, nende kogused ja maksumused (taotluse esitaja ei esitanud nõutud vormil kuluarvestuse andmeid). Seejuures on taotluse esitaja ettepanek ravi algusperioodiga seotud voodipäevad (madalama astme intensiivravi) tasustada ravimi manustamise

³ Galie N et al (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537.

teenusest eraldi. Pärast statsionaarset ravi toimub ambulatoorne ravi, mille hulk ajaühikus on sõltuv patsiendist. Varieeruvuse tõttu peaksid ka need olema eraldi tasustatud.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Hetkel on soodusravimite loetelu kaudu PAHi raviks kättesaadavad preparaadid Revatio (sildenafilfiil), Tracleer ja Bosentan Norameda (bosentaan), Volibris (ambrisentaan) ja Ventavis (iloprost). Kõigi nende korral kehtib 100% soodusmäär I27.0 diagnoosi korral tingimusega: NYHA III-IV kl idiopaatilise, süsteemse sidekoehaiguse või kaasasündinud südamerikkega seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks patsientidele konsiiliumi (vähemalt 3 vastava eriala spetsialisti) otsuse alusel. Väljakirjutamise õigus on pulmonoloogil, reumatoloogil, pediaatril ja kardioloogil.

Eesti Kopsuarstide Seltsi andmetel saavad raskes staadiumis patsiendid Flolani puudumisel kombinatsioonravi 3 toimeainega (lisatud ööpäevased annused): sildenafilfiil (20mg*3), bosentaan (125mg*2) või ambrisentaan (10mg*1) ja inhaleeritav iloprost (2,5-5µg*6-9). Antud doosid vastavad ravimi omaduste kokkuvõtetes soovitatud doosidele.

Tabel. Kulu ühe patsiendi 180 päevaseks ja aastaseks raviks alternatiivsete ravimite kasutamisel

Ravim	Toimeaine	Pakendi hind (€)	Doos	180 ravipäeva maksumus HK-le (€)	365 ravipäeva maksumus HK-le (€)
Flolan 500mcg	eporpostenool	198,5	2-16 ng/kg/min	69 474,34	140 878,53
Revatio 20mg N90	sildenafilfiil	468,09*	60mg	2 808,54	5 695,10
Bosentan Norameda 125mg N56	bosentaan	1 151,15	250mg	7 400,25	15 006,06
Volibris 10mg N30	ambrisentaan	2 138,01	10mg	12 828,06	26 012,46
Ventavis 10mcg/ml N168	iloprost	2 625,66	keskmiselt 30mcg	8 439,62	17 113,68
Kombinatsioon sildenafilfiil+bosentaan+ilopost				18 648,41	37 814,83
Kombinatsioon sildenafilfiil+ambrisentaan+ilopost				24 076,22	48 821,23

*Püsiallahindluse hind, hinnakokkuleppe hind on 699,24.

Epoprostenoolile lisandub ravi planeerimise ja ravimi manustamisega seotud kulu, mida ei olnud võimalik vajalike andmete puudumise tõttu punktis 1 välja arvutada (vajalikud täiendavad andmed taotluse esitajalt).

Taotletavale teenusele lisandub ravi alustamise ja tiitrimisega seotud kulu statsionaari tingimustes – 10-14 madalama astme intensiivravi voodipäeva. Samas ei ole tegemist lisakuluga, kuna patsiendid on tõenäoliselt nagunii hospitaliseeritud nende kehva tervisliku seisundi tõttu. Pärast statsionaarset ravi toimub ambulatoorne ravi, kusjuures visiitide arv ajaühikus on varieeruv: õe koduviisiidid (kood 3036) kahest korrast päevas kuni ühe korrani nädalas sõltuvalt sellest, kas patsient saavutab pumpade kasutamisel autonoomia. **Lisanduv kulu 52/2x11,08 = 288,08 eurot kuni 2x180x11,08 = 3 988,80 eurot.** Lisandub arsti koduviisit või ambulatoorne arstiviisit 1 × kuus kuue kuu jooksul, edasi 1 visiit 3 kuu

jooksul poole aasta jooksul, edasi 1 visiit 6 kuu jooksul kontrollimaks pumpa, ravimi varu, kõrvaltoimeid. **See teeb kokku vähemalt 9 visiiti, mille lisakulu on eriarsti koduviidi (kood 3020) korral on $9 \times 18,62 = 167,58$ eurot ja ambulatoorse visiidi korral (kood 3004) $9 \times 12,22 = 109,98$ eurot.** Tõenäoliselt on visiitide arv ja sellest tulenev kulu suurem.

Kuna on alust arvata, et ravi kestab rohkem kui 180 päeva (ravi ei ole võimalik lõpetada), on prognoositavad lisakulud tõenäoliselt suuremad.

2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis kaasnevad patsiendil ravi saamiseks kulutused transpordile seoses korraliste visiitidega haiglasse.

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Enamus epoprostenooliga teostatud kliinilisi uuringuid võrdlevad epoprostenooli koos konventsionaalse raviga ainult konventsionaalse ravi⁴ (antikoagulandid, vasodilataatorid, diureetikumid, südameglükosiidid ja hapniku ravi) kasutamisega või ajaloolise võrdlusgrupiga⁵. Nimetatud uuringud on näidanud, et epoprostenool parandab võrreldes konventsionaalse raviga patsientide sümptomeid, hemodünaamilisi näitajaid ning paraneb patsientide elulemus. Ühtegi randomiseeritud kontrollitud uuringut, mis võrdleks epoprostenooli teiste PAH raviks kasutatavate preparaatidega (või nende kombinatsioonidega) pole teostatud. Üks avatud vaatlusuuring võrdles epoprostenooli kõrgdoosis iloprostiga, kummaski grupis oli 12 patsienti. Mõlema ravi tulemusel oli patsientide funktsionaalsus kolmandaks kuuks oluliselt paranenud ning funktsionaalne võimekus oli stabiilne ka pärast 12 kuud. Ainult epoprostenooli saanud grupp näitas hemodünaamiliste parameetrite olulist paranemist pärast kolme ravikuud.

Austraalia (PBAC⁶) - soovib epoprostenooli kasutamist teises ravireas WHO III staadiumis pulmonaalse hüpertensiooni patsientidele ja esimeses ravireas WHO IV staadiumis pulmonaalse hüpertensiooni patsientidele. Otsus põhines kuluminimiseerimisel tehtud majandusanalüüsil, mis võrdles epoprostenooli iloprosti ja bosentaaniga. Majandusanalüüs oli teostatud kaudsete võrdluste põhjal: epoprostenool vs konventsionaalne ravi, bosentaan vs platseebo ja iloprost vs platseebo. Ekvivalentseteks doosideks loeti: epoprostenool alustades doosiga 2,2 ng/kg/min, mis 12 nädalaks on tõusnud 11,2 ng/kg/min ning lineaarselt tõustes on 3 aastaks 47,4 ng/kg/min; bosentaan esimesed 4 nädalat 62,5 mg *2 ning hiljem säilitusdoosis 125 mg *2; ja iloprost 2,5-5 µg nebuliseerituna 6-9 korda päevas. PBAC leidis, et väide epoprostenooli samaväärsuse kohta bosentaani ja iloprostiga on esitatud andmete põhjal tõestatud.

⁴ Barst RJ et al (1996). A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 334:296-301.

⁵ McLaughlin VV et al (2002). Survival in Primary Pulmonary Hypertension The Impact of Epoprostenol Therapy. Circulation 106:1477-1482.

⁶ <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/pbac-psd-epoprostenol-sodium-nov11>

2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Läbi on viidud kulutõhususe uuring⁷ võrdlemaks epoprostenooli, iloprosti (inhaleeritav), bosentaani, sitaksentaani ja sildenafili kulutõhusust PAHi ravis Ühendkuningriigis. Teostati majandusmudel, millesse kaasati 20 randomiseeritud kontrollitud uuringut, mis võrdlesid ühte ravimit lisatuna toetavale ravile ainult toetava raviga. Enamustes uuringutes mõõdeti 6 minuti kõnnitesti tulemusi. Lisakulutõhususe määr ICER_{QALY} oli võrreldes epoprostenooli koos toetava raviga ainult toetava ravi kasutamisega III funktsionaalse klassi korral 277 000£ /QALY ja IV funktsionaalse klassi korral 343 000£ /QALY. Iloprosti korral 101 000£ /QALY, bosentaani korral 27 000£ /QALY ja sitaksentaani korral 25 000£ /QALY. Sildenafil koos toetava raviga oli efektiivsem ja soodsam kui ainult toetav ravi.

Kanada on teostanud PAH ravimite efektiivsuse ja kulutõhususe kohta raporti⁸, millesse on kaasatud 20 randomiseeritud kontrollitud uuringut. Rõhutatud on, et teostatud pole ühtegi randomiseeritud kontrollitud uuringut, mis võrdleks ühte PAH ravimit teisega või mis uuriks ravimi efekti patsientide grupil, kes pole eelneva raviga efekti saavutanud. Raportisse kaasatud ravimid olid ambrisentaan, bosentaan, matsitentaan, riotsiguat, sildenafil, talafaiil ja epoprostenool. Enamikes uuringutes oli peamiseks tulemusnäitajaks 6 minuti kõnnitesti tulemused. Epoprostenool oli kliinilise staatuse parandamise osas kõige efektiivsem (mõõtes funktsionaalse klassi paranemist ja 6 minuti kõnnitesti tulemusi) ning ainuke PAH ravim, mis on võrreldes platseeboga näidanud suremuse vähenemist, see efekt oli ülekaalukalt näha raskemates WHO funktsionaalsetes klassides (III ja IV) patsientide korral. Majandusmudelisse on elukvaliteedi kajastamiseks kaasatud PAH ravimite (efekt haiguse funktsionaalsele klassile, kuigi see ei pruugi hõlmata ravi täielikku kasu elukvaliteedile. Markovi mudelis simulatsiooni sisenedes olid patsiendid II-IV funktsionaalses klassis. Kõige kulutõhusamaks ravimiks II-IV WHO funktsionaalses grupis olevate PAH patsientide raviks loeti sildenafili (II ja III klassis oli efektiivsem ja soodsam kui ainult toetav ravi ning IV klassi korral 19 188\$ /QALY) ning järgmisena talafaiili (II ja III klassis oli efektiivsem ja soodsam kui ainult toetav ravi ning IV klassi korral 211 923\$ /QALY). Kõigi teiste ravimite korral oli võrdluses toetava raviga IV funktsionaalses grupis olevatel PAH patsientide korral kulutõhususe määr rohkem kui 1 000 000\$ QALY kohta. Kuigi leiti, et PAH IV funktsionaalses klassis olevate patsientide raviks on kõige kulutõhusam sildenafil, on selle roll monoterapiana küsitav, enamasti on IV klassis patsientide korral kasutusel epoprostenool või kombinatsioonravi.

3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;

Kuna PAH on juba iseenesest harvaesinev haigus ning III-IV WHO funktsionaalses klassis olevate PAH patsientide hulk on omakorda murdosa PAH-patsientide üldarvust, on teenust

⁷ Chen YF et al (2009). Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 13(49):1-320.

⁸ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2015). *Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness — Recommendations Report*
https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0006_PAH_Recs_Report.pdf

vajavate patsientide arv väike. Tuginedes Eesti pulmonaalhüpertensiooni andmekogu andmetele võiks Eestis hetkel olla 2-4 haiget, kes potentsiaalselt teenust vajaksid ning kellel ei oleks vastunäidustusi.

Tabel. Taotleja prognoosist lähtuv teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning kulu

	aasta t* 2016	aasta t+1 2017	aasta t +2 2018	aasta t +3 2019
Patsiente	2-4	2-4	2-4	2-4
Maht (mg)	709,6- 1419,1	709,6- 1419,1	709,6- 1419,1	709,6- 1419,1
Kulu ravimile, €	281 757- 563 514	281 757- 563 514	281 757- 563 514	281 757- 563 514
Ravi planeerimise ja ravimi manustamise lisakulu	<i>Vajalikud lisaandmed taotluse esitajalt</i>			
Teenusele lisanduvate õe koduviitide kulu	576 – 15 955	576 – 15 955	576 – 15 955	576 – 15 955
Teenusele lisanduvate arsti visiitide kulu	220 – 670	220 – 670	220 – 670	220 – 670

*t- taotluse menetlemisele järgnev aasta

Õe ja arsti visiitide kulu on arvestatud 180 päeva pikkuse ravi kohta. Kuna on alust arvata, et ravi kestus on pikem, on ka lisanduv kulu suurem.

Taotluse alusel vähendab WHO III-IV funktsionaalses klassis olevate PAH patsientide efektiivne parenteraalne ravi prostatsükliini analoogiga (epoprostenool) kulutusi intensiivravile vähendades ravipäevade arvu, sealhulgas haiglasviibimise kogukestust, haiguskoormust ja suremust. Samas ei osatud anda hinnangut, mis mahus ravipäevade arv väheneb. Lisaks on välja toodud, et lõpeb ravi inhaleeritava iloprostiga (Ventavis), mis on hetkel 100% kompenseeritav. Võimalik, et taotletava ravi tõttu lükkub edasi või kaob kaugelearenenud PAH haige vajadus kopsusiirdamise järele.

4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;

Teenust hakatakse osutama piirkondlikes haiglates pulmoloogia, kardioloogia ja intensiivravi osakondades püsiinfusioonina.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Epoprostenooli kasutamisele peaksid kehtima järgnevad piirangud:

- 1) NYHA IV klassi idiopaatilise, süsteemse sidekoehaiguse või kaasasündinud südamerikkega seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks patsientidele konsiiliumi (vähemalt 3 vastava eriala spetsialisti) otsuse alusel.
- 2) Teenust saavad osutada vaid regionaalhaiglad.

7. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Prostatsükliini analoogi parenteraalne manustamine püsiinfusioonina pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks	
Ettepaneku esitaja	Eesti Kopsuarstide Selts	
Teenuse alternatiivid	Eestis on patsientidele soodusravimite loetelu kaudu 100% kättesaadavad ambrisentaan, bosentaan, sildenafil ja iloprost	
Kulutõhusus	Epoprostenooli efektiivsus võrdluses olemasolevate alternatiivsete preparaatidega (ning nende kombinatsioonidega) pole teada. Arvestades alternatiividest märkimisväärselt kõrgemat hinda, ei saa epoprostenooli lugeda kulutõhusaks.	
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis kaasnevad patsiendil ravi saamiseks kulutused transpordile seoses korraliste visiitidega haiglasse.	
Vajadus	Ravi vajavate patsientide arv on 2-4	
Teenuse piirhind	Ei olnud võimalik välja arvutada	
Kohaldamise tingimused	NYHA IV klassi idiopaatilise, süsteemse sidekoehaiguse või kaasasündinud südamerikkega seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks patsientidele konsiiliumi (vähemalt 3 vastava eriala spetsialisti) otsuse alusel. Teenust osutatakse vaid regionaalhaiglates.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu aastas ainult ravimile on 281 757-563 514 eurot, millele lisanduvad veel ravi planeerimise ja ravimi manustamise kulud, mille kohta on taotluse esitajalt vaja lisaandmeid. Täiendavalt lisanduvad õe ja arsti visiidi kulud.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Epoprostenooli efektiivsus võrreldes olemasolevate alternatiivsete preparaatidega (ning nende kombinatsioonidega) pole teada. Ravimi lisamisega kaasnev (lisa)kulu on väga suur.	